

Décision n°2023.0278/DC/SEM du 20 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ZOKINVY

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 20 juillet 2023 ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;

Vu le règlement intérieur du collège ;

Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;

Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0297 du 8 septembre 2022 ;

Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire INTSEL CHIMOS reçue le 3 mai 2023 ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 12 mai 2023 au demandeur ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 12 juillet 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 8 septembre 2022 à la spécialité ZOKINVY du laboratoire INTSEL CHIMOS dans l'indication « traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathies progéroïdes présentant une mutation LMNA inactivatrice hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine ou une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 20 juillet 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Ionafarnib****ZOKINVY 50 et 75 mg,****Gélule****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 12 juillet 2023**

- **Syndrome de Hutchinson- Gilford et laminopathies progéroïde**
- **Nourrissons ≥ 12 mois, enfants, adolescents, adultes**

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de ZOKINVY (Ionafarnib) dans l'indication suivante : « traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathie progéroïde présentant soit une mutation LMNA hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine, soit une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote composite. »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	4
4.	Discussion	5
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	5
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	5
5.2	Absence de traitement approprié	6
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	6
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	6
5.5	Recommandations	6

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	lonafarnib (A16AX20) – ZOKINVY 50 mg, gélule 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 gélules (CIP : 34009 302 581 4 9) – ZOKINVY 75 mg, gélule 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 gélules (CIP : 34009 302 581 5 6)
Laboratoire	INTSEL CHIMOS (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré ou post-AMM par le collège de la HAS le 8 septembre 2022¹ en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication de l'AMM : « Traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (pro-géria) ou de laminopathie progéroïde présentant soit une mutation LMNA hété-rozygote avec accumulation de protéines de type progérine, soit une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote composite » Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. En date du 22 mars 2023, la CT a rendu un avis favorable² au remboursement dans l'indication de l'AMM similaire à celui de l'AP, et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique qui comprend les soins de support.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 18 juillet 2022 – AMM sous circonstances exceptionnelles – Plan de gestion des risques – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Statuts particuliers – Médicament orphelin (14 décembre 2018) – ATU de cohorte (29 juin 2021) et accès précoce post-AMM (08/09/2022)
Posologie dans l'indication évaluée	ZOKINVY (lonafarnib) en gélule s'administre par voie orale deux fois par jour. Le dosage doit être adapté à la surface corporelle du patient (cf. RCP)
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur puissant et spécifique de la farnésyl-transférase ; il bloque la farnésylation de la progérine à l'origine de la physiopathologie de la maladie.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

¹ Décision n°2022.0297/DC/SEM du 8 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès pré-cocce de la spécialité ZOKINVY

² Avis de la Commission de transparence du 22 mars 2023 sur l'inscription de ZOKINVY : <https://www.has-sante.fr/>

	Europe : A la date de soumission de la demande, ZOKINVY (lonafarnib) n'est pas pris en charge en Europe. Etats-Unis : ZOKINVY (lonafarnib) a l'AMM depuis le 20 novembre 2020 dans une indication quasiment superposable à celle de l'AMM européenne : « <i>ZOKINVY is a farnesyltransferase inhibitor indicated in patients 12 months of age and older with a body surface area of 0.39 m² and above:</i> – <i>To reduce risk of mortality in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome</i> – <i>For treatment of processing-deficient Progeroid Laminopathies with either:</i> • <i>Heterozygous LMNA mutation with progerin-like protein accumulation</i> • <i>Homozygous or compound heterozygous ZMPSTE24 mutations</i> ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 19 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : Non

Pour les renouvellements ultérieurs, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 23/06/2022 au 22/03/2023. Les données décrites sont les données cumulatives depuis le 23 décembre 2021 (début de l'ATU de cohorte, jusqu'au 22 mars 2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible de ZOKINVY (lonafarnib) est estimée à 4 patients.
Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande: 3 patients – la fiche d'initiation : 3 patients
Durée de traitement	– Patient 1 : depuis le 13 février 2022 (Arrêt de traitement du 9 au 18 mai 2022) = 392 jours – Patient 2 : depuis le 19 mai 2022 = 307 jours (Arrêt de traitement au 8 au 10 juin 2022) = 304 jours – Patient 3 : depuis le 21 mars 2023 = 1 jour
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	3 patients

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, les caractéristiques des 3 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : les patients étaient âgés de 3, 6 et 9 ans avec 2 patients de sexes masculin et 1 patiente de sexe féminin, avec un poids compris entre 6,3 et 16,3 kg.

Sur les caractéristiques de la maladie : 2 patients avec un syndrome d'hutchinson Gilford et 1 patient avait une laminopathie progéroïde, conformément à l'indication de l'AMM.

Conditions d'utilisation du médicament

La posologie du lonafarnib était de 115 mg/m², 2 fois par jour pour 2 patients et de 150 mg/m², 2 fois par jour, correspondants aux doses initiales et d'entretien préconisées dans le RCP.

Un patient recevait de l'aspirine 50mg et de la pravastatine 5mg en traitement concomitant, les données n'étaient pas disponibles pour les deux autres patients. Pour un patient, il y a eu des modifications de dose, variant entre 40 et 115 mg/m² 2 fois par jours.

Au total, 2 patients ont subi une interruption de traitement, de 10 jours pour un patient et 3 jours pour le 2^{ème}.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la survie globale. Aucun patient n'est décédé. Aucune donnée de qualité de vie n'a été recueillie.

Profil de tolérance

Au total 16 EI ont eu lieu y compris un 1 EI grave avec augmentation de la pression intracrânienne. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 08/09/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante caractérisée par l'accumulation de progérine particulièrement toxique pour les cellules musculaires lisses vasculaires, et une athérosclérose accélérée caractéristique dont les complications cardiovasculaires conduisent au décès précoce des patients, en moyenne à l'âge de 14,5 ans.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans cette maladie où le besoin est non couvert.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est rare, grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car :

- son efficacité est suggérée sur la survie globale dans une comparaison indirecte post-hoc versus une cohorte historique. Il peut s'agir d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. L'ensemble des données disponibles n'a pas mis en évidence de signal particulier de tolérance.
- il peut combler un besoin médical non couvert.
- le médicament dispose d'un plan développement a été jugé adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de ZOKINVY (lonafarnib) dans l'indication « traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathie progéroïde présentant soit une mutation LMNA hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine, soit une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote composite. ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

- La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.

ZOKINVY 50 et 75 mg,, 12 juillet 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr